

公開特許公報

昭52—102281

⑤Int. Cl. <sup>2</sup>	識別記号	⑥日本分類	庁内整理番号	④公開	昭和52年(1977)8月27日
C 07 D 217/20 //		16 E 433	7009—44		
A 61 K 31/47	ABN	30 G 133.32	6617—44	発明の数	1
	ACF	30 H 321	5727—44	審査請求	未請求
		30 H 332	5727—44		

(全 5 頁)

④テトラヒドロイソキノリン誘導体

大宮市大字大谷字向大谷東804—52

①特 願 昭51—19593

⑦発 明 者 池沢一郎

②出 願 昭51(1976)2月24日

浦和市大字根岸1343—1—603

⑦発 明 者 池崎宗克

同

佐藤匡徳

上尾市大字小敷谷77番地の1

久喜市古久喜899—9

同 入江邦彦

⑦出 願 人 田辺製薬株式会社

東京都世田谷区代田4—1—13—907

大阪市東区道修町3丁目21番地

同 海野徳英

⑦代 理 人 弁理士 中嶋正二

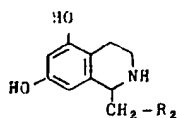
明 細 書

発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体

特許請求の範囲

1) 一般式



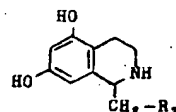
(但し、R<sub>2</sub>はトリメトキシフェニル基を表わす)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体。

2) 5,7—ジヒドロキシー—1—(3,4,5—トリメトキシベンジル)—1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリンである特許請求の範囲第1項記載のテトラヒドロイソキノリン誘導体。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



[I]

(但し、R<sub>2</sub>はトリメトキシフェニル基を表わす)

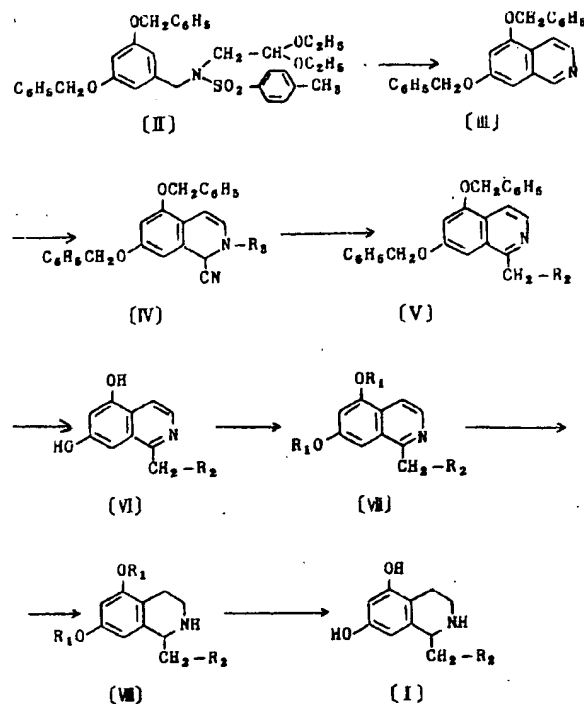
で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体に換する。

すでに、6,7—ジヒドロキシー—1—トリメトキシベンジル—1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリン(英特許第1114660号)及び6—ヒドロキシー—1—トリメトキシベンジル—1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリン(英特許第1327647号)が、血管拡張作用を有する有用な化合物であることが知られている。しかしながら、このようなイソキノリン骨格の6位にヒドロキシ基を有する化合物の製造は比較的容易であるが、5位又は(及び)7位にのみヒドロキシ基を有する化合物の製造は容易ではない。本発明者らは、今回5位と7位にヒドロキシ基を有するイソキノリン誘導体の製造

に成功すると共に、それらの化合物にすぐれた気管支拡張作用と強い血流増加作用のあることを見出した。

例えば、5,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(喘勝薬)は、対応する前記6,7-ジヒドロキシ化合物(一般名:トリメトキノール;商品名:イノリン、抗喘息薬として市販されている)に比し、ネコにおける気管支拡張作用は同程度であったが、その作用は極めて長時間持続し、かつ心拍数の増加の如き副作用が弱い利点のあることが確かめられた。また対応する6-ヒドロキシ化合物(前記公知化合物)に比し、犬の総頸動脈血流増加作用が約260倍増力であることも判明した。

本発明の化合物(I)は下記反応式で示される方法により製することができる。



(但し、 $R_1$  及び  $R_2$  は同一かもしくは異なる有機アシル基を表わし、 $R_2$  は前記と同一意味を有する)

即ち、N-(3,5-ジベンジルオキシベンジル)-N-P-トリジアルミノアセタール(II)をボメランツ・フリッシュの閉環反応に付して、5,7-ジベンジルオキシイソキノリン(III)とし、これを適当な有機アシル化剤及びニトリル化剤と反応させて2-アシル-1-シアノ-5,7-ジベンジルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン(IV)とし、これを常法によりアルカリ金属塩に代えたのちトリメトキシベンジルハライドと縮合反応させて対応する2-アシル-1-シアノ-5,7-ジベンジルオキシ-1-トリメトキシベンジル体とした後、これを加水分解して5,7-ジベンジルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン(V)とする。次いでこの化合物(V)を常法により部分的接触還元反応に対して5,7-ジヒドロキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン(VI)とした後、適当な有機アシル化剤と反応させて5,7-ジアシルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン(VII)とする。更にこの化合物(VII)のイソキノリン骨格を

常法により接触還元して5,7-ジアシルオキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(VIII)とし、これを加水分解して目的化合物5,7-ジヒドロキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(I)を製することができる。

本発明の化合物(I)は要すればさらに塩酸、臭化水素酸、過塩素酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、アミノ安息香酸、スルファミン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、ニコチン酸などの塩に変えることもできる。また、目的化合物(I)は経口的にも非経口的にも投与することができ、投与形態としては通常使用される剤型、例えば錠剤、カプセル、粉末、顆粒、散剤、液剤、けん濁剤、乳剤等が好都合である。更に、製剤に際しては、通常常用され

る賦形剤、結合剤、増進剤、潤滑剤、けん濁媒体、乳化媒体等も使用可能である。

尚、原料化合物(II)は例えば3,5-ジベンジルオキシ<sup>ベンズ</sup>アールとアミノアセタールとを反応させて3,5-ジベンジルオキシベンジリデンアミノアセタールとなし、この炭素・窒素二重結合を還元して生ずる2級アミンにトジルクロリドを作用させることにより得る。

#### 実施例1

- (1) N-(3,5-ジベンジルオキシベンジル)-N-P・トジリアミノアセタール12.6gのジオキサン46ml溶液に10%塩酸8mlを加え90℃で24時間かく拌する。反応混合物を水水にあげ炭酸カリウムでアルカリ性となし酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗、乾燥後溶媒を留去して粗製の5,7-ジベンジルオキシイソキノリンを得る。本品をエタノールより再結晶するとmp. 113~115℃の無色結晶3.3gを得る。収率48.5%。
- (2) 本品3.3gの塩化メチレン25ml溶液に、

で漬下し、更に30分後、反応混合物を水水に注入し酢酸エチルで抽出する。溶媒を留去して得られる粗製の2-ベンゾイル-1-シアノ-5,7-ジベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2-ジヒドロイソキノリンの油をジオキサン200mlにとかし、10%カキソーダ50mlを加えて50℃で12時間かく拌する。溶媒を減圧留去し、残査を塩化メチレンで抽出し、抽出物を水洗、乾燥後溶媒を留去して、粗製の5,7-ジベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン3.1gを得る。収率84%、本品はエタノールより再結晶すればmp. 158~160℃を示す。

(3) 本品0.2gをエタノール250mlにとかし、10%パラジウム・炭素0.05gを加えて水素気流中でしんとうする。計算量の水素を吸収後、触媒をろ去しロ液よりエタノールを留去して粗製の5,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキ

シアニ化カリウム3gの水15ml溶液を加え、かく拌しつつ0℃でベンゾイルクロリド6.4gを2時間で加え次いで反応混合物を徐々に室温にもどす。塩化メチレン層を分取し、1%カキソーダ水溶液次いで水で洗浄し乾燥する。溶媒を留去して得られる油をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エーテル・ヘキサン流出部より得られる結晶をエタノールより再結晶すれば、mp. 123~125℃の2-ベンゾイル-1-シアノ-5,7-ジベンジルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン4gを得る。

収率64%。

- (3) 本品3.4gのジメチルホルムアミド40ml溶液を水素化ナトリウム(65%水素化ナトリウム553mg)を無水n・ヘキサンで洗浄)のジメチルホルムアミド15mlけん濁液に窒素気流中-10℃で滴下する。これに、3,4,5-トリメトキシベンジルクロリド1.71gのジメチルホルムアミド40ml溶液を30分

ノリン0.125gを得る。収率95%。

本品はエタノールより再結晶すれば、mp. 270~275℃(分解)を示す。

- (4) 本品0.8gをピリジン30mlにとかし、冷時無水酢酸0.955gを加え、次いで4時間室温に放置する。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗、乾燥後溶媒を留去して、粗製の5,7-ジアセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン0.9gを得る。収率90.5%。本品はエタノールから再結晶すれば、mp. 118~120℃を示す。

- (5) 本品の塩酸塩0.78gをエタノール200mlにとかし、酸化白金0.3gを加え水素気流中でしんとうする。計算量の水素を吸収後、触媒をろ去して得られる5,7-ジアセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を含むエタノールロ液に、塩化水素を9%含むエタノール50mlを加え5分間50℃に加

端する。溶媒を除去し、残渣をエタノール・イソプロピルエーテルから再結晶して、mp. 240~243℃の5,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩0.6gを得る。収率94.6%

## 実施例2

5,7-ジベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン塩酸塩1.4g、酸化白金0.7g、塩化水素を9%含むエタノール100mlおよびエタノール50mlの混合物を水蒸気流中でしんとうする。水素150mlを吸収させる。触媒を除去し、溶液より溶媒を除去すると、5,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン塩酸塩と5,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の混合物を得る。これをエタノールより再結晶を繰返すと該テトラヒドロイソキノリン塩酸塩0.3

gを得る。収率40%。

本品の物理化学的性状は実施例1で得た物品のそれらと一致した。

## 実施例1

体重11~15gの雄性雑犬をペントバルビタール・ナトリウム塩(30mg/kg, i.v.)で麻酔した後、人工呼吸下で右総頸動脈を露出し、電磁流量計のフロープローブ(flow probe)(内径3~4mm)を装着して右総頸動脈血流量を測定した。検体は生理食塩水に溶解し、0.1~0.2mlを5秒間で総頸動脈内に投与し、測定は検体投与後、直ちに行った。結果を次表に示す。

検体	血流量を50ml/min.増加させる用量( $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.)	効 力 比	
A	0.0038	260	1100
B	1.0	1.0	4.2
C	4.2	0.24	1.0

## 検体

## 本発明化合物

A: 5,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

## 対照化合物

B: 6-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

C: パパベリン塩酸塩

## 実施例2

体重1.6~3.0gのネコ(雄または雌)を用い、ペントバルビタール・ナトリウム塩(40mg/kg, i.p.)により麻酔した後、人工呼吸下で、ガラミントリエチオダイド(8mg/kg, i.v.)により不動化した。人工呼吸は13~15ml/kg/ストローク、30ストローク/分の条件で行い、気管支拡張作用は気管内圧の変化で調べた。気管内圧は気管カニューレの側管より低圧用トランスデューサ

を介して測定した。気管支収縮薬として、硫酸セロトニンクレアチニン(20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.)を投与し、気管内圧を測定した後、検体(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )をネコの十二指腸内に投与し、経時的に気管内圧を測定し、気管支収縮反応に対する検体の抑制率を求めた。同時に心拍数も測定した。結果を次表に示す。

実験項目 検体投与後の経過時間(分)	気管支収縮抑制率 <sup>*1</sup> (%)		心拍数増加作用 <sup>*1</sup> (増加した心拍数/分)	
	A**	D***	A	D
5	8.5±3.2	21.1±8.6	1.3±0.3	9.4±3.1 <sup>*2</sup>
15	47.9±8.5	71.2±7.6	10.7±3.4	35.4±8.3 <sup>*2</sup>
30	63.5±9.9	77.6±5.2	22.2±6.5	35.6±7.7
45	69.7±8.7	73.9±2.6	21.3±5.2	27.2±4.8
60	71.1±7.1	67.2±3.4	20.0±4.4	20.4±4.0
75	70.7±6.8	62.3±5.1	18.7±3.8	16.8±3.7
90	72.5±6.1	54.7±6.0	17.8±3.0	13.6±3.6
120	71.0±5.6 <sup>*3</sup>	45.5±7.5	17.2±2.3	10.2±3.7
150	70.2±6.4 <sup>*2</sup>	38.0±8.7	15.2±2.1	8.0±3.8
180	69.1±5.7 <sup>*3</sup>	31.6±9.5	13.7±1.4	6.8±3.6
210	64.6±7.4 <sup>*3</sup>	26.0±7.4	12.0±1.4	5.6±3.4

$\sigma^1$  : 数値は平均値±標準誤差

$\sigma^2$  : 有意差ありとした時の危険率<0.05  
(AとDとの比較)

$\sigma^3$  : 有意差ありとした時の危険率<0.01  
(AとDとの比較)

\*\* : 6例

\*\*\* : 5例

#### 検体

##### 本発明化合物

A : 5,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-  
トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-  
テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

##### 対照化合物

D : 6,7-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-  
トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-  
テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

代理人 弁理士 中 嶋 正 二